临床研究

阿奇霉素治疗支气管哮喘疗效及安全性的系统评价

刘 璐[1,2],王贵佐[1,2],韩 冬[1,2],李满祥[1,2]
西安交通大学医学院第二附属医院[1]呼吸病研究室,[2]呼吸内科,陕西 西安 710004

摘要:目的 系统评价阿奇霉素治疗支气管哮喘(以下简称哮喘)的疗效及安全性。**方法** 计算机检索中国知网、万方数据库、PubMed、Medline电子数据库,检索时间从建库至2013年12月,查找公开发表的关于阿奇霉素治疗哮喘的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT);对符合条件的RCT,由两位评价员独立进行资料提取及质量评价,并交叉核对;采用Revman5.1软件对纳入文献行进Meta分析。**结果** 共纳入8项RCTs,分析结果显示,与对照组相比,阿奇霉素组呼气峰值流速(peak expiratory flow, PEF)[加权均数差(weighted mean difference, WMD)=0.15, 95% CI=0.06—0.24,*P*=0.001]、哮喘控制测试(asthma control test, ACT)评分[WMD=1.59, 95% CI=0.95—2.23, *P*<0.00001]、第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)占预计值百分比(FEV1%)水平改善[WMD=1.44,95% CI=0.40—2.49, *P*=0.007],但后者的改善作用仅见于中文研究[WMD=1.48,95% CI=0.40—2.57, *P*=0.007];哮喘控制问卷(asthma control questionnaire, ACQ)评分[WMD=0.07, 95% CI=-0.11—0.25, *P*=0.45]及哮喘生活质量问卷调查(asthma quality of life questionnaire, AQLQ)评分[WMD=-0.06, 95% CI=-0.42—0.31, *P*=0.77]无统计学差异(*P*>0.05);无明显不良反应。**结论** 阿奇霉素可改善哮喘患者PEF、ACT,以及中国人种的FEV1%水平,但对于生活质量无明显作用,长期服用耐受性良好,有可能成为哮喘治疗的辅助用药。

关键词:阿奇霉素;哮喘;meta分析

Effectiveness and safety of azithromycin in the treatment of bronchial asthma: a meta-analysis

LIU Lu[1,2], WANG Guizuo[1,2], HAN Dong[1,2], LI Manxiang[1,2]
[1]Respiratory Diseases Research Center, [2]Department of Respiratory Diseases, Second Affiliated Hospital, Xi'an Jiaotong University College of Medicine, Xi'an 710004, China

Abstract: Objective To evaluate the effectiveness and safety of azithromycin in treatment of bronchial asthma. **Methods** Reports of randomized controlled trials (RCTs) describing azithromycin for treatment of asthma published before December 2013 were searched in CNKI, WANFANG, PubMed and Medline databases. The data of the included RCTs were extracted and the data quality was evaluated by two assessors independently. Meta-analyses were performed with Revman 5.1 software. **Results** Eight RCTs were identified. Meta-analysis of the data showed that compared with the control group, azithromycin treatment significantly improved the patients' PEF (WMD=0.15, 95%CI=0.06-0.24, *P*=0.001), scores of asthma control test (ACT) (WMD=1.59, 95%CI=0.95-2.23, *P*<0.00001), and FEV1% (WMD=1.44, 95%CI=0.40-2.49, *P*=0.007), but the improvement of FEV1% was observed only in Chinese patients (WMD=1.48, 95% CI=0.40-2.57, *P*=0.007). The scores of asthma control questionnaire (WMD=0.07, 95%CI=-0.11-0.25, *P*=0.45) or asthma quality of life questionnaire (WMD=-0.06, 95%CI=-0.42-0.31, *P*=0.77) were not affected by azithromycin. No severe adverse events were reported in these included studies. **Conclusion** Azithromycin for asthma treatment can improve PEF, ACT and FEV1% (in Chinese patients only) but shows no significant effect on the quality of life of the patients. Azithromycin is well tolerated and may therefore be beneficial as adjuvant therapy for asthma.

Key words: azithromycin; bronchial asthma; meta-analysis

支气管哮喘是常见的慢性气道炎症性疾病,以气道高反应性为主要病理特征,受到遗传与环境因素的共同作用,临床上表现为反复发作性喘息、气短、胸闷或咳嗽,晨起或夜间明显,可自行或经治疗后缓解。目前哮喘治疗药物分为控制和缓解两大类,需长期规范化使用,否则易造成疾病复发,病情恶化,并逐渐出现肺气肿、肺源性心脏病等并发症,预后较差[1]。吸入型糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)是目前哮喘抗炎治疗的关键药物[2]。但长期应用激素的不良反应、患者对于激素药物的心理恐惧以及部分患者对其疗效不佳等因素要求临床医师积极寻找可替代或辅助激素治疗的其它药物。

大环内酯类抗生素除有抑菌活性外,还可抑制炎症介质释放,减少黏液分泌,降低气道高反应性,减轻哮喘症状,发挥类激素样作用[3]。有研究报道,哮喘患者经大环内酯类抗生素治疗后,FEV1水平较前无明显变化,但可明显改善PEF水平及生活质量、缓解症状、降低气道高反应性,有可能成为哮喘治疗的辅助药物[4]。

收稿日期:2014-07-21
基金项目:卫生部临床重点项目(111)
作者简介:刘 璐,在读硕士研究生,E-mail: liulu290@126.com
通信作者:李满祥,博士生导师,教授,E-mail: manxiangli@hotmail.com

阿奇霉素作为第二代大环内酯类抗生素，因其具有:(1)独特的药代动力学，细胞及组织内浓度高，消除半衰期长，减少给药次数亦可维持较高的细胞内浓度；(2)胃肠耐受性好，组织渗透性高；(3)代谢不需P450酶系统参与，肝脏损害小等优势[5]，逐渐受到人们的重视。尽管有关阿奇霉素治疗哮喘的临床研究已有报道，但现有结果仍存在争议，本研究旨在系统评价阿奇霉素治疗哮喘的疗效和安全性，为其临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“(阿奇霉素或大环内酯类抗生素)、(哮喘或支气管哮喘)”为检索词检索中国知网、万方数据库。以“(Azithromycin or Macrolides) and (Asthma or Bronchial Asthma)”为检索词检索PubMed、Medline电子数据库，检索时限自建库起至2013年12月；同时手工检索综述或纳入研究的参考文献，以期最大限度减少遗漏。检索无语种限制。

1.2 文献纳入标准

1.2.1 研究类型　随机对照实验，无语种限制。

1.2.2 研究对象　哮喘患者，无论成人或儿童。

1.2.3 干预措施　(1)阿奇霉素+常规治疗与安慰剂+常规治疗；(2)阿奇霉素+常规治疗与常规治疗；阿奇霉素剂量不限，均为口服，用药时间大于2周。

1.2.4 结局指标　(1)主要结局指标：FEV1%(或其实测值，FEV1)、PEF、急性发作；(2)次要结局指标：生活质量(AQLQ评分)、症状控制(ACQ、ACT评分)、不良反应。

1.3 排除标准

(1)排除重复报道的研究；(2)排除综述、基础研究、个案报道及药代动力学研究等；(3)质量差或信息不足无法利用的研究。

1.4 数据提取和质量评价

由2名评价员独立从纳入所有文献提取资料并逐篇采用Jadad记分法[6]进行方法学质量评价，具体标准：(1)随机方法正确；(2)做到分配隐藏，方法正确；(3)采用盲法；(4)有无失访或退出，是否对其进行详细描述。若完全满足上述4条标准，评为A级；若至少满足1条，评为B级；若完全不满足，评为C级[7]。交叉核对后，若有争议，则请第三位评论员加入讨论达成一致。

1.5 统计学方法

采用Revman 5.1软件进行数据分析，计量资料采用WMD及其95% CI为效应量；计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)及其95% CI为效应量，以$P<0.05$表示具有统计学差异。首先分析纳入研究的临床异质性，对临床同质性研究行异质性检验(I^2检验)，若$P>0.1$，提示各研究具有同质性，采用固定效应模型分析；若$P<0.1$，提示各研究间存在异质性，采用随机效应模型。对无法进行合并分析的效应量，进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果和纳入研究的基本特征

初步筛查出相关文献277篇，按纳入与排除标准，最终纳入8篇文献[8-15]，共包括705例哮喘患者，阿奇霉素组353人，对照组352人，成人577例，儿童128例。其中3篇为英文文献，5篇为中文文献，所有文献中，治疗组和对照组患者的基线相似性均较好(表1)。

表1 纳入8篇RCTs文献的基本情况

Tab.1 Extracted data from the included 8 RCTs

Study[ref]	Age, yr	Sample size T	Sample size C	Interventions	Duration, wk	Outcome (s) analyzed	Quality grade
Brussel (2013)[8]	18~75	55	54	AZI (250 mg/d) *vs* placebo	24	FEV1%, PEF, AQLQ, ACQ, adverse events	A
Cameron (2013)[9]	18~70	38	39	AZI (250 mg/d) *vs* placebo	12	PEF, AQLQ, ACQ, adverse events	A
Hahn (2012)[10]	≥18	38	37	AZI (600 mg/d) *vs* placebo	12	AQLQ, ACQ, adverse events	A
He (2009)[11]	22~52	20	20	With or without AZI (250 mg, twice a week)	12	FEV1, adverse events	B
Liu (2012)[12]	9~75	114	114	With or without AZI (250 mg/d)	4	FEV1%, PEF, adverse events	B
Xiao (2004)[13]	5~14	23	25	With or without AZI(5-10 mg/kg/d)	8	PEF, adverse events	B
Yang (2012)[14]	4~14	40	40	With or without AZI (10 mg/kg, three times a week	12	FEV1%, PEF	B
Zheng (2012)[15]	20~55	24	24	With or without AZI (250 mg, twice a week)	8	FEV1%, PEF	B

T: Treatment group; C: Control group; AZI: Azithromycin.

2.2 治疗组与对照组随访前后FEV1%差值比较

肺功能指标中，FEV1%是反应哮喘患者呼气流速最为可靠的指标，4项研究[8, 12, 14-15]描述了随访前后FEV1%差值(图1)，对其进行异质性检验，$I^2=0\%$，$P=0.79$，表示各研究间无异质性，采用固定效应模型，差异有统计学意义($P=0.007$)。

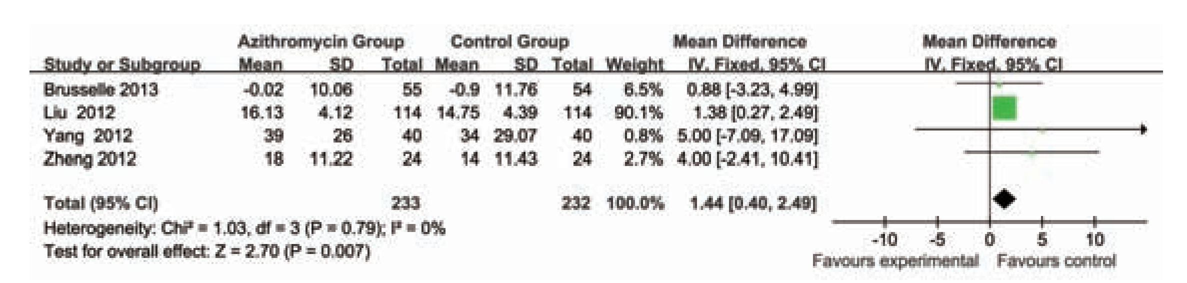


图1 阿奇霉素组与对照组FEV1%的比较

Fig.1 Comparison of FEV1% between azithromycin group and control group.

3项中文研究[12, 14-15]均提示阿奇霉素可改善哮喘患者FEV1%水平，而外文研究Brusselle等[8]则报道了阴性结果。根据研究人种不同对中文研究进行亚组分析(图2)，行异质性检验，I^2=0%，P=0.62，提示各研究间无异质性，采用固定效应模型，差异有统计学意义(P=0.007)。

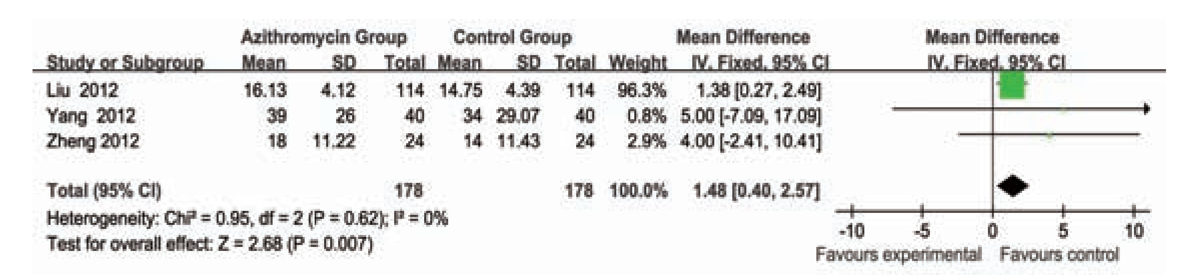


图2 阿奇霉素组与对照组不同研究人群FEV1%的亚组分析

Fig.2 Sub-category of study population analysis for FEV1% in azithromycin group and control group.

2.3 治疗组与对照组随访前后PEF差值比较

PEF是反应哮喘患者呼气流速最为方便的指标，5项研究[8-9, 12-14]描述了随访前后PEF差值(图3)，对其进行异质性检验，I^2=45%，P=0.12，提示各研究间无异质性，采用固定效应模型，差异有统计学意义(P=0.001)。

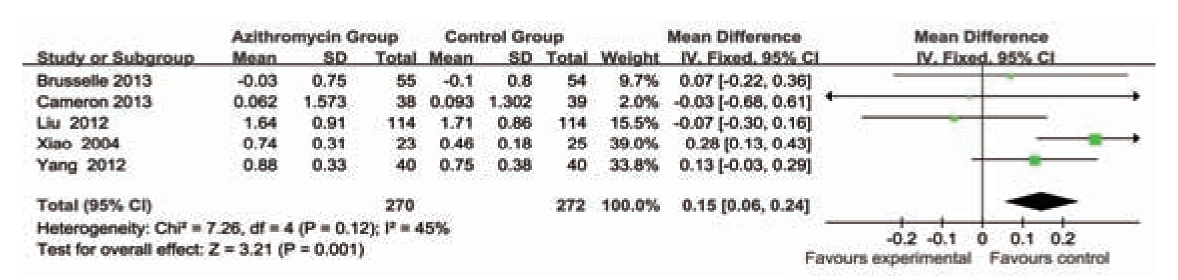


图3 阿奇霉素组与对照组PEF的比较

Fig.3 Comparison of the PEF between azithromycin group and control group.

2.4 急性发作

Brusselle等[8]研究显示，重度持续哮喘患者6个月小剂量口服阿奇霉素并不能降低急性发作的频率。但是在亚组分析中，非嗜酸粒细胞性哮喘患者(呼出气一氧化氮分数低于正常值上限，外周血嗜酸性粒细胞≤200/μl)经阿奇霉素治疗后重度急性发作的频率明显下降；而嗜酸粒细胞性哮喘患者经阿奇霉素治疗后，重度急性发作的频率表现出增长趋势。

2.5 治疗组与对照组治疗前后生活质量(AQLQ评分)及症状控制(ACQ、ACT评分)比较

3项研究[8-10]描述了治疗前后AQLQ评分差值(图4)，对其进行异质性检验，I^2=63%，P=0.07，提示各研究间有异质性，采用随机效应模型，差异无统计学意义(P=0.77)；3项研究[8-10]描述了治疗前后ACQ评分差值(图5)，对其进行异质性检验，I^2=23%，P=0.27，提示各研究间无异质性，采用固定效应模型，差异无统计学意义(P=0.45)；2项研究[11, 15]描述了治疗前后ACT评分差值(图6)，对其进行异质性检验，I^2=94%，P<0.0001，提示各研究间有异质性，采用随机效应模型，差异有统计学意义(P<0.00001)。

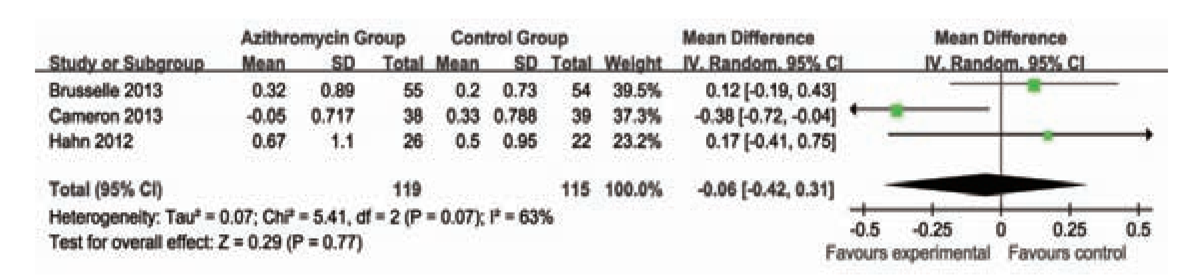


图4 阿奇霉素组与对照组AQLQ的比较

Fig.4 Comparison of AQLQ between azithromycin group and control group.

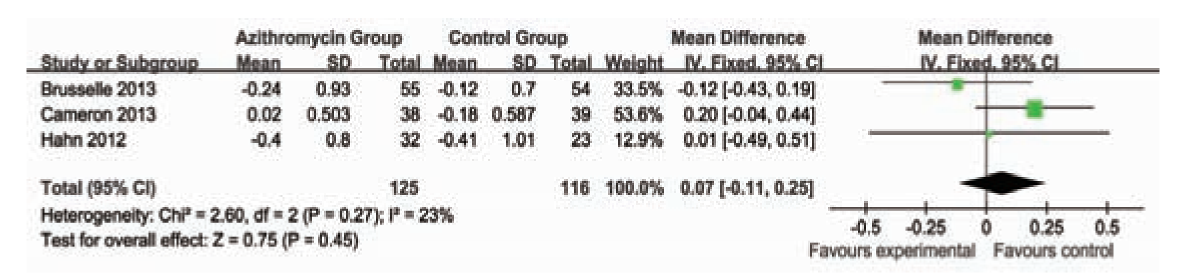


图5 阿奇霉素组与对照组ACQ的比较

Fig.5 Comparison of the ACQ between azithromycin group and control group.

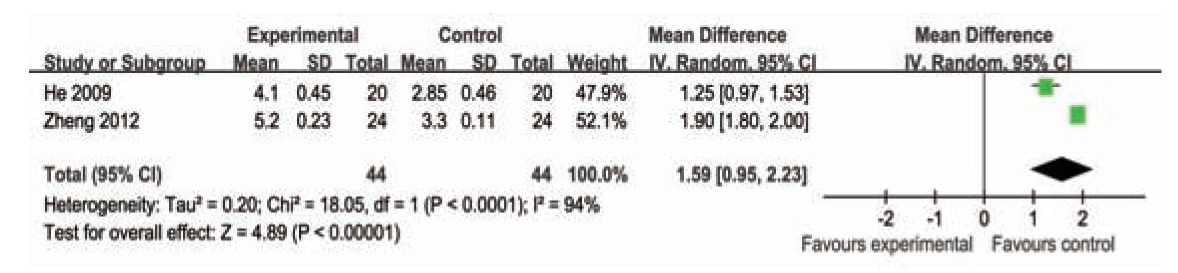


图6 阿奇霉素组与对照组ACT的比较

Fig.6 Comparision of the ACT between azithromycin group and control group.

2.6 安全性分析

有5项研究分别报道了阿奇霉素组和对照组的不良事件发生情况，因评价指标不统一，不能进行合并分析。Brusselle等[8]报道，两组不良事件在发生频率、严重程度方面均无明显差异；Cameron等[9]报道，在治疗期间未出现严重不良反应；Hahn等[10]报道，治疗组出现恶心(P=0.016)的患者较多，余呕吐、胃痛、上腹部不适、皮疹、水肿、听力下降、念珠菌感染等均无统计学差异，且大部分不良反应轻微，无人因此退出研究；何剑等[11]报道，阿奇霉素组患者均未出现严重不良反应，仅1例出现一过性肝功异常，2例出现上腹部轻度不适；肖生亮等[13]报道，两组均未见不良反应。综上所述，阿奇霉素治疗哮喘耐受良好，未发现严重不良事件。

3 讨论

本研究系统评价了阿奇霉素治疗哮喘的疗效和安全性，分析结果显示阿奇霉素对于哮喘有如下作用：(1)肺功能方面，可改善哮喘患者PEF及FEV1%水平，但对FEV1%的改善作用仅见于中文研究，3项国外研究尚不支持这一结论，提示阿奇霉素对于FEV1%的改善作用可能具有人种特异性，需要进一步开展大规模、多中心、随机对照临床试验加以确认；(2)症状控制方面，分析结果显示可改善哮喘患者ACT评分，但尚未在改善ACQ评分以及生活质量(AQLQ评分)方面显示优势。从纳入文献所报道的安全性评价数据可知，哮喘患者服用阿奇霉素是一种较安全的治疗方式。

Reite等[4]亦对大环内酯类抗生素治疗哮喘的疗效及安全性进行了meta分析，其研究结果与本文结论一致，大环内酯类抗生素可改善患者的PEF及症状评分，本研究进一步提示：阿奇霉素对哮喘患者生活质量无明显作用，但可改善中国人种FEV1%水平。 这种差异可能与Reite 等的研究：(1)综合分析不同类型大环内酯类抗生素作用，不同的药物特性可能导致不同结果；(2)纳入的部分研究样本量较小，可能会使结果产生偏倚；(3)

纳入参考文献均为外文,而本研究中纳入部分中文文献,且因此得出了FEV1%在中国人种中显著改善的结论。

哮喘是由不同病因、不同发病机制导致的疾病,临床表现有多种亚型。Brusselle等[8]研究发现,非嗜酸粒细胞性哮喘患者经阿奇霉素治疗后,其重度急性发作的频率明显下降,这可能与阿奇霉素的抗炎性有关,既往研究已经证实大环内酯类抗生素对慢性中性粒细胞气道炎症有效,如囊胞性纤维症[16],非CF-支气管扩张[17],弥漫性泛细支气管炎[18];而Cameron等[9]未观察到阿奇霉素的这一作用,可能是因为其研究用药疗程较短,不足以评估阿奇霉素对哮喘急性发作的影响。此结果提示不同亚型的哮喘患者对阿奇霉素的反应性可能不同,但Brusselle等的研究属于单个RCT,结果可靠性有限,需要进一步开展大范围临床试验,纳入不同亚型哮喘患者进行比较,验证其研究结果的真实性及合理性,探索阿奇霉素对不同亚型患者的具体作用机制,确定最佳适用人群。

本研究的不足和局限之处:(1)文献质量欠佳:现阶段关于阿奇霉素治疗哮喘的研究较少,经筛选后纳入的8篇文献中,中、低质量文献所占比例较大;(2)文献筛选范围有限:文献检索结果仅限于中、英文,检索数据库有限,且较多阴性结果文章难以发表,所以虽已尽可能收集文献,仍不免存在偏倚;(3)评价指标不统一:纳入文献中选用评价指标不尽相同,采用的测定方法和记录标准也存在较大差异,在统计分析中难以合并;(4)各研究方法不统一:各研究纳入对象的基线资料、阿奇霉素治疗剂量及给药方法、疗程存在差异,对所得结果可能存在一定干扰。

综上所述,阿奇霉素可改善哮喘患者PEF、ACT评分,以及中国人种的FEV1%水平,但对于生活质量无明显作用,长期服用耐受性良好,有可能成为哮喘治疗的辅助用药。但该研究仍需进行大规模、高质量、多中心随机对照临床研究,标准化实验流程及评价指标,以期得到更为可靠的结果,确定最佳用药剂量、疗程及适用人群等,并深入探讨阿奇霉素治疗哮喘的作用机制,为阿奇霉素临床应用提供循证医学证据的支持。

参考文献:

[1] Asthma Workgroup, Chinese Thoracic Society, Chinese Societ of General Practitioners. Chinese guideline for the prevention and management of bronchial asthma (Primary Health Care Version)[J]. J Thorac Dis, 2013, 5(5): 667-77.

[2] Rottier BL, Duiverman EJ. Anti-inflammatory drug therapy in asthma[J]. Paediatr Respir Rev, 2009, 10(4): 214-9.

[3] Avila PC, Boushey HA. Macrolides, asthma, inflammation, and infection[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2000, 84(6): 565-8.

[4] Reiter J, Demirel N, Mendy A, et al. Macrolides for the long-term management of asthma - a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Allergy, 2013, 68(8): 1040-9.

[5] 陈新谦, 金有豫, 汤 光. 新编药物学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1992: 181-2.

[6] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?[J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.

[7] 彭万胜, 闫会丽, 陈 信, 等. 螨变应原舌下特异性免疫治疗螨致敏哮喘患儿疗效的Meta分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2009, 4(1): 29-38.

[8] Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial[J]. Thorax, 2013, 68(4): 322-9.

[9] Cameron EJ, Chaudhuri R, Mari F, et al. Randomised controlled trail of azithromycin in smokers with asthma[J]. Eur Respir J, 2013, 42(5): 1412-5.

[10] Hahn DL, Grasmick M, Hetzel S, et al. Azithromycin for bronchial asthma in adults: an effectiveness trial[J]. J Am Board Fam Med, 2012, 25(4): 442-59.

[11] 何 剑, 朱 柠, 陈小东. 阿奇霉素对支气管哮喘患者肺功能及细胞因子的影响[J]. 复旦学报: 医学版, 2009, 36(6): 719-22.

[12] 刘贞祥, 王 军. 阿奇霉素分散片联合舒利迭治疗支气管哮喘228例[J]. 中国社区医师:医学专业, 2012, 14(28): 50-1.

[13] 肖启亮, 刘梅梅, 颜红霞. 大环内酯类抗生素治疗哮喘疗效观察[J]. 实用儿科临床杂志, 2004, 19(2): 139-40.

[14] 杨希晨, 潘 伟, 万 俊, 等. 阿奇霉素对小儿支气管哮喘的影响[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(10): 1770-1.

[15] 郑美梅, 王方剑, 岳铁刚, 等. 阿奇霉素对支气管哮喘患者肺功能及血清结缔组织生长因子的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(2): 194-7.

[16] Dogru D, Dalgic F, Kiper N, et al. Long-term clarithromycin in cystic fibrosis: effects on inflammatory markers in BAL and clinical status[J]. Turk J Pediat, 2009, 51(5): 416-23.

[17] Anwar GA, Bourke SC, Afolabi G, et al. Effects of long-term low-dose azithromycin in patients with non-CF bronchiectasis[J]. Respir Med, 2008, 102(10): 1494-6.

[18] Kadota J, Mukae H, Ishii H, et al. Long-term efficacy and safety of clarithromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis[J]. Respir Med, 2003, 97(7): 844-50.

(编辑:吴锦雅)